



PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application No. : 10/612,391 Confirmation No. : 3207
Applicant : HARMUT KUEPPERS, et al.
Filed : July 3, 2003
TC/A.U. : 1614
Examiner : To Be Assigned
Docket No. : 029300.52512US
Customer No. : 23911
Title : USE OF AT1 RECEPTOR ANTAGONISTS FOR
PREVENTION OF SUBSEQUENT STROKES

CLAIM FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. §119

Mail Stop Missing Parts
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

The benefit of the filing date of prior foreign application No. 10230272.3,,
filed in Germany on July 5, 2002, is hereby requested and the right of priority
under 35 U.S.C. §119 is hereby claimed.

In support of this claim, filed herewith is a certified copy of the original
foreign application.

Respectfully submitted,

March 29, 2004

For J. D. Evans
29, 2004
Registration No. 26,269

CROWELL & MORING, LLP
Intellectual Property Group
P.O. Box 14300
Washington, DC 20044-4300
Telephone No.: (202) 624-2500
Facsimile No.: (202) 628-8844

JDE/ms

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 30 272.3
Anmeldetag: 05. Juli 2002
Anmelder/Inhaber: Solvay Pharmaceuticals GmbH,
Hannover/DE
Bezeichnung: AT₁-Rezeptorantagonisten zur Prävention
von Folgeschlaganfällen
IPC: A 61 K 31/4164

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 24. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Ebert

Zusammenfassung

Es wird die Verwendung von AT₁-Rezeptorantagonisten, insbesondere Eprosartan, für die Prävention von Folgeschlaganfällen beschrieben.

Patentansprüche

1. Verwendung von AT₁-Rezeptorantagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels für die Prävention von Folgeschlaganfällen.

2. Verwendung von AT₁-Rezeptorantagonisten nach Anspruch 1, für die Sekundärprävention von Schlaganfällen.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei die AT₁-Rezeptorantagonisten ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Telmisartan und Valsartan sowie aus den physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen der vorgenannten Verbindungen.

4. Verwendung nach Anspruch 3, wobei als AT₁-Rezeptorantagonist Eprosartan oder ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz davon eingesetzt wird.

5. Verwendung nach Anspruch 4, worin Eprosartanmesylat eingesetzt wird.

6. Verwendung von AT₁-Rezeptorantagonisten für die Prävention von Folgeschlaganfällen.

Solvay Pharmaceuticals GmbH
30173 Hannover

AT₁-Rezeptorantagonisten zur Prävention
von Folgeschlaganfällen

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von AT₁-Rezeptorantagonisten zur Prävention von Folgeschlaganfällen.

Jedes Jahr sterben weltweit etwa 5 Millionen Menschen an einem Schlaganfall. Etwa 15 Millionen Menschen erleiden jährlich einen nicht tödlich verlaufenden Schlaganfall, wovon ca. ein Drittel der Betroffenen beträchtliche bleibende gesundheitliche Schäden zurückbehält. Schlaganfälle sind damit die dritthäufigste Todesursache, aber die häufigste Ursache für bleibende gesundheitliche Schäden bei Erwachsenen.

Von den Überlebenden eines akuten (= ersten) Schlaganfalls erleiden etwa 20 % während der darauffolgenden fünf Jahre einen Folgeschlaganfall. Unter einem Schlaganfall im Sinne der vorliegenden Erfindung werden cerebrovaskuläre Ereignisse wie insbesondere transiente ischämische Attacken, cerebrale Ischämien und intracerebrale Blutungen verstanden.

Es ist bekannt, daß erhöhter Blutdruck einen der wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten eines akuten (ersten) Schlaganfalls darstellt. Demzufolge kann durch antihypertensive Therapie das Risiko von hypertensiven Patienten, einen akuten Schlaganfall zu erleiden, statistisch merklich gesenkt werden. Die antihypertensive Therapie zum Zweck der Prävention akuter Schlaganfälle kann mit jeweils vergleichbar guten Erfolgen durchgeführt werden mit Verbindungen z.B. aus der pharmakologischen Klasse der Betablocker, Calciumantago-

nisten, Diuretika oder in einigen Fällen auch durch eine Kombinationstherapie, welche den Einsatz von Verbindungen aus der Klasse der ACE-Hemmer umfaßt. Die Eignung des AT₁-Rezeptorantagonisten Candesartan zur antihypertensiven Therapie während der akuten Phase eines Schlaganfalls ist beispielsweise derzeit Gegenstand einer klinischen Studie ("ACCESS-Studie", vgl. J. Schrader et al., Basic Res Cardiol 93; Suppl. 2 (1998) 69-78). Ergebnisse dieser Studie liegen derzeit noch nicht vor.

In der Prävention von Folgeschlaganfällen kann dagegen kein klarer Zusammenhang festgestellt werden zwischen der Senkung eines überhöhten Blutdrucks und der Verringerung des Risikos eines Patienten (männlich oder weiblich), einen Folgeschlaganfall zu erleiden. Ein Folgeschlaganfall ist ein Schlaganfall, welcher nach mindestens einem vorhergehenden ersten Schlaganfall bei demselben Patienten auftritt. Insbesondere soll unter einem Folgeschlaganfall das Auftreten eines erneuten Schlaganfalls nach nur einem vorhergehenden Schlaganfall bei demselben Patienten verstanden werden. Zur Untersuchung der Umstände, welche das Risiko des Auftretens eines Folgeschlaganfalls beeinflussen können, wurde eine klinische Langzeitstudie an Schlaganfallpatienten durchgeführt. Als aktiven Wirkstoff erhielten die an dieser Studie teilnehmenden hypertensiven und nicht hypertensiven Patienten den ACE-Hemmer Perindopril, entweder alleine (= ACE-Monotherapie) oder in Kombination mit dem Diuretikum Indapamid (= ACE-Kombinationstherapie) verabreicht (= "PROGRESS-Studie", vgl. z.B. The PROGRESS collaboration group, The Lancet 358 (2001) 1033-1041). In dieser klinischen Studie zeigte sich, daß der Blutdruck in der hypertensiven Patientengruppe sowohl durch die ACE-Monotherapie, als auch durch die ACE-Kombinationstherapie jeweils in vergleichbarem Umfang gesenkt werden konnte. Dennoch sank das Risiko, einen Folgeschlaganfall zu erleiden, nur für die mit der ACE-Kombinationstherapie behandelte Untergruppe der hypertensiven Patientengruppe merklich

ab, während für die mit der ACE-Monotherapie behandelte Untergruppe der hypertensiven Patientengruppe das Risiko, einen Folgeschlaganfall zu erleiden, sich nicht von dem entsprechenden Risiko der Placebo-Patientengruppe unterschied. Ein weiteres Ergebnis der PROGRESS-Studie war, daß eine allenfalls erzielte Minderung des Risikos, einen Folgeschlaganfall zu erleiden, in der hypertensiven und in der nicht hypertensiven Patientengruppe etwa in der gleichen Größenordnung eintrat.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß durch die Verabreichung von AT_1 -Rezeptorantagonisten als einzigem Wirkstoff (= AT_1 -Monotherapie) das Risiko eines Patienten, einen Folgeschlaganfall zu erleiden, signifikant verringert werden kann.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung von AT_1 -Rezeptorantagonisten für die Prävention von Folgeschlaganfällen.

AT_1 -Rezeptorantagonisten sind pharmakologische Wirkstoffe, welche den AT_1 -Subtyp des Angiotensin-II-Rezeptors bei größeren Säugetieren, insbesondere Menschen, selektiv blockieren können und als blutdrucksenkende Wirkstoffe bekannt sind. Insbesondere, aber nicht ausschließlich, können im Rahmen der vorliegenden Erfindung die AT_1 -Rezeptorantagonisten Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Telmisartan und/oder Valsartan sowie jeweils deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze eingesetzt werden. Eprosartan oder dessen physiologisch verträgliche Säureadditionssalze sind bevorzugt. Besonders vorteilhaft ist es, Eprosartanmesylat, insbesondere Eprosartanmesylat-Monohydrat einzusetzen.

Candesartan und dessen physiologisch verträgliche Säureadditionssalze sind an sich bekannt, beispielsweise aus der Schrift EP 0 459 136. Candesartan kann nach den in dieser vorgenannten Schrift angegebenen Herstellungsverfahren oder analog zu diesen Herstellungsverfahren hergestellt werden.

Eprosartan und dessen physiologisch verträgliche Säureadditionssalze sind an sich bekannt, beispielsweise aus der Schrift EP 0 403 159. Eprosartan kann nach den in dieser vorgenannten Schrift angegebenen Herstellungsverfahren oder nach anderen, beispielsweise nach aus den Schriften WO 98/35962 oder WO 98/35963 bekannten Herstellungsverfahren oder analog zu diesen Herstellungsverfahren hergestellt werden. Eprosartanmesylat ist beispielsweise bekannt aus der Schrift EP 0 403 159 und kann nach den in dieser Schrift angegebenen Herstellungsverfahren erhalten werden. Eprosartanmesylat-Monohydrat ist beispielsweise bekannt aus der Schrift WO 99/00383 und kann nach dem in dieser Schrift angegebenen Verfahren hergestellt werden. Aus der Schrift WO 92/10188 ist die Verwendung von u.a. Eprosartan zur Behandlung von hämorrhagischem Schlaganfall bekannt.

Irbesartan und dessen physiologisch verträgliche Säureadditionssalze sind an sich bekannt, beispielsweise aus der Schrift EP 0 454 511. Irbesartan kann nach den in dieser vorgenannten Schrift angegebenen Herstellungsverfahren oder analog zu diesen Herstellungsverfahren hergestellt werden.

Losartan und dessen physiologisch verträgliche Säureadditionssalze sind an sich bekannt, beispielsweise aus der Schrift EP 0 253 310. Losartan kann nach den in dieser vorgenannten Schrift angegebenen Herstellungsverfahren oder analog zu diesen Herstellungsverfahren hergestellt werden.

Telmisartan und dessen physiologisch verträgliche Säureadditionssalze sind an sich bekannt, beispielsweise aus der Schrift EP 0 502 314. Telmisartan kann nach den in dieser vorgenannten Schrift angegebenen Herstellungsverfahren oder analog zu diesen Herstellungsverfahren hergestellt werden.

Valsartan und dessen physiologisch verträgliche Säureadditionssalze sind an sich bekannt, beispielsweise aus der Schrift EP 0 443 983. Valsartan kann nach den in dieser vor-

genannten Schrift angegebenen Herstellungsverfahren oder analog zu diesen Herstellungsverfahren hergestellt werden.

Unter Prävention soll die Vorsorge bei Patienten gegen Folgeschlaganfälle, insbesondere die Vorsorge gegen einen Folgeschlaganfall nach nur einem vorangegangenen akuten (ersten) cerebrovaskulären Ereignis verstanden werden. Die Prävention eines Folgeschlaganfalls nach nur einem vorausgehenden ersten Schlaganfall wird üblicherweise als Schlaganfall-Sekundärprävention oder Schlaganfall-Sekundärprophylaxe bezeichnet. Die erfindungsgemäße Verwendung von AT_1 -Rezeptorantagonisten zur Schlaganfall-Sekundärprävention ist bevorzugt. In der Regel wird ein Patient, welcher einer Prävention eines Folgeschlaganfalls bedarf, eine zur Verringerung seines Risikos, einen Folgeschlaganfall zu erleiden ausreichende Menge mindestens eines AT_1 -Rezeptorantagonisten über einen längeren Zeitraum, unter Umständen auch auf Dauer, als Langzeittherapie einnehmen.

Beschreibung der klinischen Versuchsmethode

Es wird eine klinische Untersuchung an derzeit 1369 Patienten durchgeführt, worin die Eignung von blutdrucksenkend wirksamen Wirkstoffen verschiedener pharmakologischer Wirkstoffklassen untersucht wird, das Risiko eines Patienten zu verringern, einen Folgeschlaganfall zu erleiden.

Von den 1369 Patienten (männlich/weiblich) erhalten 691 Patienten den AT_1 -Rezeptorantagonisten Eprosartan (als Eprosartanmesylat) verabreicht. 678 der 1369 Patienten erhalten den Calciumantagonisten Nitrendipin verabreicht.

Die Studie wird prospektiv, randomisiert, kontrolliert und multizentrisch durchgeführt und entspricht dem PROBE-Design (= prospective, randomized, open blinded endpoint). Das primäre Zielkriterium ist die Beurteilung der Gesamtmortalität und der Gesamtzahl von kardiovaskulären und cerebro-

vaskulären Ereignissen (Schlaganfällen) im Sinne der Erfindung.

Der sekundäre Wirksamkeitsparameter ist die Veränderung mentaler Fähigkeiten (beurteilt anhand neurologischer Befunde, Barthel-Index und Rankin-Skala). Darüber hinaus wird die Änderung des mittleren Blutdruckwertes im Verlauf der Zeit, sowohl bei ambulanten 24 Stunden-Blutdruckmessungen als auch bei Messungen im Sitzen in der Praxis ausgewertet.

Die Studie beginnt innerhalb von 24 Monaten nach dem Auftreten einer cerebralen Ischämie oder einer intracerebralen Blutung bei einem Patienten. Die Patienten werden bis zu vier Jahre lang beobachtet. Wesentliche Bedingung für die Aufnahme eines Patienten in die Studie ist eine behandlungsbedürftige Hypertonie und ein Zustand nach cerebraler Ischämie, transitorischer ischämischer Attacke oder intracerebraler Blutung innerhalb der letzten 24 Monate. Wesentliche Ausschlusskriterien sind unter anderem Verschluss oder Stenose > 70 % der Arteria carotis interna (ACI), manifeste Herzinsuffizienz (NYHY III-IV), Alter eines Patienten > 85 Jahre zum Zeitpunkt des cerebrovaskulären Ereignisses, Antikoagulation eines Patienten wegen kardialer Arrhythmie, höhergradige Aorten- oder Mitralklappenstenose, instabile Angina pectoris oder bekannte Überempfindlichkeit gegen AT_1 -Rezeptorantagonisten oder Calciumantagonisten des Dihydropyridintyps oder chemisch verwandte Substanzen.

Nach Aufnahme in die Studie beginnen die Patienten mit der randomisierten Behandlungsphase mit Eprosartan oder Nitrendipin. Abhängig von den Blutdruckwerten und den patientenspezifischen Kriterien beginnt die Behandlung mit einmal täglich 600 mg Eprosartan oder mit einmal täglich 10 mg Nitrendipin. Für die Langzeittherapie wird ein diastolischer Blutdruck im Sitzen von < 90 mmHg und ein systolischer Blutdruck von < 140 mmHg angestrebt. Für die 24 Stunden-Blutdruckmessungen wird ein täglicher Mittelwert von $\leq 135/85$

mmHg angestrebt. Ist eine zusätzliche antihypertensive Therapie erforderlich, so wird bei der Kombinationstherapie nach den üblichen anerkannten Kriterien, wie sie z.B. von der Deutschen Hochdruckliga empfohlen werden, vorgegangen. Eine Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern, AT₁-Rezeptorantagonisten oder Calciumantagonisten soll nicht durchgeführt werden.

Studienendpunkte (Zielkriterien) werden sofort an die Studienzentrale übermittelt, wo sie in bezug auf die Medikation verblindet und an das Endpunkt-Komitee weitergeleitet werden. Das Komitee nimmt die Bewertung und Einstufung der Befunde hinsichtlich eines kardiovaskulären oder cerebrovaskulären Endpunktes vor.

In einem Zwischenergebnis dieser Studie konnten die Daten von insgesamt 337 der teilnehmenden Patienten ausgewertet werden. 179 dieser 337 Patienten war Eprosartan verabreicht worden (= Eprosartan-Gruppe) und 158 dieser 337 Patienten war Nitrendipin verabreicht worden (Nitrendipin-Gruppe).

In der Eprosartan-Gruppe betrug das mittlere Alter der Patienten 70,2 Jahre, 93 Patienten waren männlich und 86 Patienten waren weiblich. Die mittlere Beobachtungszeit eines Patienten zum Zeitpunkt des Monitorings betrug 18,4 Monate. Die Patienten waren im Mittel 29,5 Monate nach einem Schlaganfall in die Studie aufgenommen worden.

In der Nitrendipin-Gruppe betrug das mittlere Alter der Patienten 70,1 Jahre, 76 Patienten waren männlich und 82 Patienten waren weiblich. Die mittlere Beobachtungszeit eines Patienten zum Zeitpunkt des Monitorings betrug 18,3 Monate. Die Patienten waren im Mittel 29,8 Monate nach einem Schlaganfall in die Studie aufgenommen worden.

Als Zwischenergebnis konnte festgestellt werden, daß zum Zeitpunkt des Monitorings in der Eprosartan-Gruppe 15 cerebrovaskuläre Folgeereignisse im Sinne der Erfindung stattgefunden hatten (= 8,4 %), während in der Nitrendipin-Gruppe

22 derartige cerebrovaskuläre Folgeereignisse stattgefunden hatten (= 13,9 %).

Zum Vergleich hatte in der PROGRESS-Studie die Häufigkeit cerebrovaskulärer Folgeereignisse nach dem Protokoll in der Placebogruppe bei 13,7 % (420/3054 Patienten) gelegen. Die Häufigkeit cerebrovaskulärer Folgeereignisse in der mit aktivem Wirkstoff (gemäß der Definition der PROGRESS-Studie) behandelten Patientengruppe der PROGRESS-Studie hatte bei 10,6 % (307/3051 Patienten) gelegen.

Aus den vorstehend angegebenen klinischen Untersuchungsergebnissen ist ersichtlich, daß durch AT₁-Monotherapie, insbesondere durch Monotherapie mit Eprosartan, eine signifikante Verringerung des Risikos eines Patienten, einen Schlaganfall zu erleiden, erzielt werden kann. Diese durch AT₁-Monotherapie erzielten Erfolge in der Prävention von Folgeschlaganfällen sind deutlich günstiger als die mit den bisher untersuchten Methoden erzielten Erfolge und als die entsprechenden Ergebnisse einer Placebogruppe cerebrovaskulär gefährdeter Patienten.

Es kann somit gefolgert werden, daß AT₁-Rezeptorantagonisten, vorzugsweise Eprosartan, eine besonders ausgeprägte Verringerung des Risikos eines Patienten bewirken, einen Folgeschlaganfall zu erleiden und daß AT₁-Rezeptorantagonisten besonders gut zur Prävention von Folgeschlaganfällen, insbesondere zur Schlaganfall-Sekundärprävention, geeignet sind.

Die zu verwendenden Dosen der AT₁-Rezeptorantagonisten können individuell verschieden sein und variieren naturgemäß je nach Art der verwendeten Substanz und der Applikationsform. Im allgemeinen eignen sich jedoch für Applikationen an größeren Säugetieren, insbesondere Menschen, die Arzneiformen, welche für AT₁-Rezeptorantagonisten aus der antihypertensiven Therapie bekannt sind, mit einem Wirkstoffgehalt von 10 bis 700 mg , insbesondere 50 bis 600 mg, pro Einzeldosis.

Als Heilmittel können die AT_1 -Rezeptorantagonisten mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen in galenischen Zubereitungen wie z. B. Tabletten, Kapseln, Suppositorien oder Lösungen enthalten sein. Diese galenischen Zubereitungen können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden unter Verwendung üblicher fester oder flüssiger Träger wie z. B. Milchzucker, Stärke oder Talkum oder flüssigen Paraffinen und/oder unter Verwendung von üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen, beispielsweise Tablettensprengmitteln, Lösungsvermittlern oder Konservierungsmitteln. Die Herstellung galenischer Zubereitungen von AT_1 -Rezeptorantagonisten ist an sich bekannt, beispielsweise aus den oben als Fundstelle für die Herstellungsverfahren der erfindungsgemäß besonders geeigneten AT_1 -Rezeptorantagonisten angegebenen Schriften.

Die pharmazeutischen Zubereitungen der vorliegenden Erfindung können analog zu an sich bekannten Verfahren hergestellt werden. Beispielsweise können erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitungen, insbesondere Eprosartan enthaltende Zubereitungen, analog zu den in den Schriften EP 0 403 159 oder WO 99/45779 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Das nachfolgende Beispiel soll die Erfindung näher beschreiben, ohne sie jedoch in irgendeiner Weise einzuschränken:

Beispiel I:

Eprosartanmesylat enthaltende Kapseln

Es werden Kapseln in folgender Zusammensetzung pro Kapsel hergestellt:

(E)- α -[[2-Butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen]-2-thiophen-propansäure-monomethansulfonat (= Eprosartanmesylat)	50 mg
Maisstärke	60 mg
Milchzucker	270 mg
Essigsäureethylester	q.s.

Der Wirkstoff, die Maisstärke und der Milchzucker werden unter Zuhilfenahme von Essigsäureethylester innig vermischt und zu einer homogenen pastösen Mischung verarbeitet. Die Paste wird zerkleinert und das entstehende Granulat wird auf ein geeignetes Blech gebracht und zur Entfernung des Lösungsmittels bei 45 °C getrocknet. Das getrocknete Granulat wird durch eine Zerkleinerungsmaschine geleitet und in einem Mixer mit weiteren folgenden Hilfsstoffen vermischt:

Talkum	5 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Maisstärke	9 mg

und sodann in 400 mg fassende Kapseln (= Kapselgröße 0) abgefüllt.